Aus der medizinischen Poliklinik zu München.

Ueber Lecithinausscheidung bei Tabes und Paralyse und ihre Bedeutung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Beumer,
Medizinalpraktikant aus Düsseldorf.

München 1909.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Aus der medizinischen Poliklinik zu München.

Ueber Lecithinausscheidung bei Tabes und Paralyse und ihre Bedeutung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Beumer,
Medizinalpraktikant aus Düsseldorf.

ACAD.
BIBL.

München 1909.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizin. Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Geheimrat Professor Dr. von Bauer.

In der „Berliner klinischen Wochenschrift 1908“, Nr. 3 veröffentlicht Dr. G. Peritz einen Aufsatz „Lues, Tabes und Paralyse in ihren ätiologischen und therapeutischen Beziehungen zum Lecithin“, in dem er eine neue Hypothese über das Wesen und die Entstehung dieser syphilogenen Erkrankungen aufstellt, auf Grund deren er auch eine neue Therapie einschlägt.

Was ihn zu seiner Hypothese führt, sind die Ergebnisse von Stoffwechseluntersuchungen, die er an Tabikern und Paralytikern vornahm, speziell sind es Untersuchungen über den Phosphorstoffwechsel. Er fand, dass bei der Tabes und Paralyse eine erhebliche Steigerung der Lecithinausscheidung durch die Fäces statthabe. Die Zahl der mitgeteilten Untersuchungen beschränkt sich auf drei Fälle. Als Vergleichszahlen benutzte er Analysen über einige von der Monte Rosa-Expedition heimgebrachten Trockenkote, sowie zwei Zahlen aus der Arbeit von Fr. Müller über den Ikterus.

Ich gebe die Tabelle hier wieder:

		im Kot pro die		
		Ätherlösliche P_2O_5	Fett	
1. Tabes-Paralytiker J.	Periode I	0,355 g	14,83 g	
	„ II	0,213 g	13,80 g	
2. Tabiker W.	Periode I	0,2739 g	7,26 g	
	„ II	0,0703 g	8,2 g	Injektion von 10 g Lecithin
3. Tabische Schl.	Periode I	0,041 g	2,62 g	
	„ II	0,012 g	3,82	20 g Lecithin
	„ III	0,049 g	5,97	
	„ IV	0,135 g	8,09 g	

Die ätherlösliche Phosphorsäure wird auf Lecithin bezogen. Die Lecithinwerte erhalten wir durch Multiplikation mit 11,4.

Das Wiederansteigen im dritten Fall, Periode IV, glaubt Peritz mit Reserve so erklären zu können, dass der Körper das im Übermass zugeführte Lecithin wieder ausscheidet.

Die Lecithinausscheidung im Kot bei Gesunden:

	Ätherlösliche P_2O_5	Fett
Prof. Loewy	0,0527 g	4,83 g
„ Loewy	0,0167 g	2,68 g
Dr. Caspari	0,0323 g	7,59 g
Jaffa	0,04696 g	
Fr. Müller: Fall IX	0,0032 g	1,390 g
Fr. Müller: „ XII	0,0705 g	2,914 g (Pankreasatrophie)

Als Grenze des Normalen betrachtet Peritz die Ausscheidung von 0,06 ätherlöslicher Phosphorsäure; das darüber Hinausgehende hält er für pathologisch.

Bei 2 und 3 wurden Lecithininjektionen gemacht, welche eine Verminderung der Lecithinausscheidung zur Folge hatten. Auch bei anderen Tabikern wurden zu therapeutischen Zwecken Injektionen vorgenommen. Peritz sah dabei günstige therapeutische Erfolge.

Dies ist das Material, auf dem Peritz seine Hypothese aufbaut. Er nimmt folgendes an: Im Körper des Tabikers und Paralytikers kreist ein durch die vorausgegangene Syphilis erzeugtes Gift, das mit einer starken Affinität zum Lecithin ausgestattet ist, kraft welcher Eigenschaft es imstande ist, Lecithin an sich zu reissen und den Organismus seines Lecithins zu berauben. Dadurch kommt es im Körper zu einer Lecithinverarmung, die in den Symptomen der Tabes und Paralyse in die Erscheinung tritt. Tabes und Paralyse

sind mithin der manifest gewordene Ausdruck für eine Armut des Körpers an Lecithin. Das durch das Luestoxin fixierte Lecithin wird durch den Darm ausgeschieden, daher die beobachtete Mehrausscheidung im Kot. Der Körper opfert sein Lecithin, um sich des Luestoxins zu entledigen. — In diesem aufreibenden Kampfe können wir den Körper unterstützen, indem wir ihn durch grosse Lecithininjektionen in die Lage versetzen, das Luestoxin mit diesem zugeführten Lecithin abzusättigen und auf diese Weise die eigenen Vorräte zu sparen. Eine wahrhaft kausale Therapie!

Bei Lecithininjektionen sah Peritz die Lecithinausscheidung im Kot auf niedrigere Werte herabsinken. Als Erklärung für dies merkwürdige Verhalten nimmt er an, dass zunächst sämtliche freien Toxine abgesättigt und ausgeschieden werden. Die Folge sei eine maximale Ausscheidung. Jetzt sind keine Toxine mehr vorhanden, es findet keine Luestoxin-Lecithinbindung mehr statt, die Lecithinausscheidung sinkt auf ein normales Minimum. Die Untersuchungen von Peritz beziehen sich auf Kotmengen von fünf Tagen. Das auf die Injektion erfolgende Maximum hat er also nicht direkt beobachten können, doch nimmt er an, der sich ergebende Durchschnittswert resultiere aus einem Maximum und Minimum. Die einwandfreie Feststellung dieses Punktes, der von ziemlicher Wichtigkeit erscheint, hätte seiner Annahme vielleicht eine Beweiskraft gegeben, die sie so nicht besitzen.

Dass eine Absättigung und zwar eine vollständige Absättigung der Luestoxine durch Lecithintherapie möglich ist, entnimmt Peritz aus einem Fall, in dem Lecithininjektionen das Verschwinden der vorher stark positiven Wassermannschen Reaktion herbeiführten.

Peritz äussert auch Vermutungen über die Art der im Körper entstehenden Bindung. Affinität zum Lecithin finden wir bei verschiedenen Giften. Das Tetanustoxin hat eine

starke Affinität zum Lecithin. Bekannt sind die Befunde von Kyes, bei denen das Cobragift durch das Lecithin zu einem nun erst hämolythisch wirkenden Toxolecithid aktiviert wird. Gegen eine ähnliche Vorstellung auch im Falle der Tabes sprechen ausser anderen Gründen allein die durch die Lecithininjektionen erzielten günstigen Erfolge, während man beim Entstehen eines Toxolecithids die gegenteiligen Folgen erwarten müsste. Vielmehr liegt der Fall hier so, dass nach erfolgter Bindung das Luestoxin seine aggressive toxische Gruppe und damit seine Giftigkeit für den Körper verloren hat. Das entspricht dem Gedanken der Absättigung, wie sie beim Diphtherietoxin und Antitoxin im Heilserum gedacht wird.

Die therapeutischen Erfolge nun, die Peritz anführt, scheinen seinen theoretischen Erwägungen in vollem Umfange Recht zu geben. Seine Resultate sind so glänzend, dass man fast gezwungen wird, an eine spezifische Beeinflussung zu glauben. Er berichtet im ganzen über 18 Fälle, von denen er einige ausscheidet. Drei Kranke erhielten nur 2—4 g Lecithin, bei einem riefen die Einspritzungen lanzinierende Schmerzen hervor, drei Fälle mit Magenkrisen blieben ohne Beeinflussung. Dagegen liessen sich bei den übrigen sehr günstige Ergebnisse feststellen. Am häufigsten war Wiederkehr der Sensibilität, Verschwinden des Rombergschen Phänomens. Bei zwei Fällen stellte sich die Reaktion der vorher lichtstarren Pupillen wieder ein, allerdings nur während der Dauer der Injektionen; beim Aussetzen trat die Pupillenstarre wieder ein. In einem Fall aber liess sich die Pupillenstarre dauernd beseitigen, auch nach Aufhören der Injektionen blieb die Pupillenreaktion dauernd bestehen. In zwei Fällen erfolgte Wiedereintritt der geschwundenen Menstruation, dreimal hörte hartnäckige Obstipation dauernd auf. Eine fortschreitende Optikusatrophie liess sich nicht

aufhalten, doch besserten sich die Allgemeinerscheinungen. Stets trat eine bedeutende subjektive Besserung ein.

Peritz setzt seinen Ausführungen voran, dass das geringe Material ihm nicht gestatte, eine wirklich abgeschlossene Theorie zu schaffen. Er wolle vielmehr nur eine neue Arbeitshypothese geben, an deren Hand durch weitere Fragestellung ein besseres Verständnis für den Zusammenhang zwischen Lues und Tabes und Paralyse erzielt werden könnte. Er schliesst seinen Aufsatz zusammenfassend dahin, dass

1. seine Stoffwechselversuche ergeben, dass bei einem Tabiker und einem Tabo-Paralytiker die Lecithinausscheidung im Kot über die Norm erhöht gewesen ist;
2. bei einem Tabiker und einer Tabischen durch intramuskuläre Lecithininjektionen eine erhebliche Verminderung der Lecithinausscheidung herbeigeführt wurde;
3. durch Lecithininjektionen wenigstens bisher bei einem Tabiker das Schwinden der vermeintlichen Antitoxine herbeigeführt wurde.

Im Sommer 1908 trat Peritz auf dem Neurologenkongress mit seinen Anschauungen ein zweites Mal an die Öffentlichkeit und brachte zum Teil neues Material. Er argumentiert, dass, wenn eine Lecithinverarmung stattfindet, diese sich in den betroffenen Organen nachweisen lassen muss, andererseits eine Erhöhung des Lecithinspiegels im Blutserum die notwendige Folge ist. Tatsächlich fand er im Knochenmark von einigen Tabikern im Gegensatz zu Gesunden, die beträchtliche Mengen aufwiesen, kaum nachweisbare Spuren von Lecithin. Die luetischen Sera zeigten einen bedeutend über die Norm erhöhten Lecithingehalt. Endlich fand er bei einem Paralytiker, dass die roten Blutkörperchen keine Spur von Lecithin enthielten. Letzteres ist kaum glaublich. Der Befund wird auch nicht wahr-

scheinlich, wenn Peritz anführt, Erben habe in einem Fall von Diabetes eine Verminderung des Lecithingehalts gefunden. Eine Verminderung ist doch etwas anderes als vollkommenes Fehlen. Jenen Fall, bei dem dauernd die Pupillenstarre aufgehoben wurde, führt Peritz auf dem Kongress nicht wieder an, derselbe war aber doch entschieden der grösste Erfolg seiner Therapie.

Die Absicht von Peritz war, eine Arbeitshypothese zu geben zur Gewinnung eines besseren Verständnisses für den Zusammenhang von Lues, Tabes und Paralyse. Ich möchte daher hier einen kurzen Überblick über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand unserer diesbezüglichen Kenntnisse geben, weil dabei Punkte berührt werden, die eine kritische Würdigung der von Peritz aufgestellten Hypothese erlauben. Besonders sind es ja die Beziehungen dieser Krankheiten zum Lecithin, die, auf anderem Wege entdeckt, vielleicht für die Theorie von Peritz eine Stütze bieten. Es scheint auch, als ob ihre Entdeckung es gewesen ist, die Peritz zu einer so präzisen Formulierung seiner Theorie geführt hat.

Wir pflegen die Tabes und Paralyse als metasyphilitische Krankheiten zu bezeichnen. Möbius prägte das Wort und gab mit ihm der allgemeinen Verlegenheit Ausdruck, die in wissenschaftlichen Kreisen gegenüber der Beziehungen von Tabes und Paralyse zur Lues herrschte. Einen strikten Beweis, dass diese mit der Lues zusammenhingen, gab es noch nicht; wie dieser trotzdem ziemlich sichere Zusammenhang war, darüber hatte man kaum Vermutungen. Einen wichtigen diagnostischen Fortschritt bedeutete die Feststellung der fast nur bei syphilogenen Erkrankungen zu beobachtenden Pleocytose, d. h. eine Steigerung der Lymphocytenzahl in der Lumbalflüssigkeit. Das Wissen aber brachten uns erst die Fortschritte der Serodiagnostik auf diesem Gebiete. Wir können wohl jetzt schon sagen, dass die Wassermann-

Neisser-Brucksche Reaktion, trotzdem sie bezüglich ihrer Deutung noch in lebhafter Diskussion steht, uns Klarheit und Gewissheit verschafft hat, dass alle Fälle von Paralyse und auch die Tabes (mit ganz geringen Ausnahmen) auf eine vorausgegangene luetische Infektion zurückzuführen sind. Alle Stadien der Lues und die Tabes und Paralyse haben diese Reaktion gemeinsam. Die Tatsache aber, dass im Gegensatz zu den drei ersten Stadien der Lues bei der Tabes und Paralyse auch die Cerebrospinalflüssigkeit und, was von Bedeutung ist, oft nur diese allein positive Reaktion gibt, führte Wassermann zu einer erweiterten tieferen Erkenntnis. Er schloss daraus, dass eine Kommunikation der reaktionsfähigen Stoffe zwischen Blut und Lumbalflüssigkeit nicht existiere, dass diese Stoffe nur am Orte ihrer Entstehung vorkommen, dass somit die Tabes und Paralyse nichts anderes seien, als eine im Zentralnervensystem autochthon entstehende syphilitische Erkrankung. Von F. Lesser wurde daher der Vorschlag gemacht, diese Formen in Zukunft als quartäre Syphilis zu bezeichnen.

Die Anschauungen über das Wesen und die Deutung der Wassermannschen Reaktion haben bekanntlich grosse Wandlungen durchgemacht, und die theoretische Basis, auf der sie gegründet und gefunden wurde, hat verlassen werden müssen, ohne dass dadurch aber ihre Spezifität und ihr praktischer Wert vermindert wurde. Gerade die hierdurch veranlassten Untersuchungen haben biochemische Beziehungen von grosser Wichtigkeit zutage gefördert. Als Wassermann in Gemeinschaft mit Bruck und Neisser versuchte, wie ihm dies unter anderem beim Typhus geglückt war, auch für die Syphilis einen analogen Nachweis zu bringen durch Verwertung des von Bordet und Gengon entdeckten Phänomens der Komplementablenkung, gelang ihm dies in der Tat, wenn er — in Ermanglung einer Reinkultur des Syphiliserregers —

den wässerigen Auszug aus der Leber eines syphilitischen Fötus mit dem Serum eines Luetikers unter Komplementzusatz zusammenbrachte. Es trat Hemmung der Hämolyse des hinzugefügten hämolytischen Systems ein. Er nahm daher an, es handle sich hier, wie beim Typhus, um eine Antikörper-Antigen-Komplementfixation; der Antikörper sei im luetischen Serum, das Antigen im Leberextrakt enthalten. Gegen letztere Auslegung sprachen aber bald andere Versuche. Es gelang die Reaktion ceteris paribus, bei Verwendung von Extrakten aus nicht luetischen Organen, wenn auch erst bei stärkerer Konzentration. Damit war die Annahme eines spezifischen Antigens erschüttert. (Wir bringen erst später eine Hypothese von Citron, durch die er der ursprünglichen Deutung ihre Berechtigung wiederzugeben versucht.) Es zeigte sich weiter, dass die alkoholischen Extrakte besonders wirksam waren, und endlich, dass bekannte chemische Verbindungen, wie reines Lecithin, glycocoll- und taurocholsaures Natrium, und das oleinsaure Natron Komplementfixation herbeiführten. Insbesondere aber das Lecithin betrachten Wassermann, Porges und Meier als Hauptträger der Reaktion, und so konnte Wassermann den Satz formulieren, dass bei Syphilis im Organismus Substanzen entstehen, die eine Avidität zu den lipoiden Stoffen, besonders zum Lecithin, besitzen, also imstande sind, das Lecithin anzugreifen. Wassermann ist geneigt, in dieser Substanz einen Stoff toxinartigen Charakters, ein Luestoxin, zu erblicken.

So sehen wir denn, dass Wassermann und Peritz, von ganz verschiedenen Punkten ausgehend, zu den gleichen Schlüssen gelangen. Auch Wassermann zieht, wenigstens andeutungsweise, die gleichen Konsequenzen, indem er es für möglich hält, durch Lecithininjektionen in den Lumbalsack eine Absättigung der Toxine herbeizuführen und dem

von Toxinen umspülten Rückenmark wenigstens zeitweise Ruhe zu verschaffen.

Die jüngere Physiologie hat sich mit grossem Eifer dem früher dem Eiweiss zuliebe etwas vernachlässigten Lecithin gewidmet und misst ihm jetzt eine ungeheuere Bedeutung bei. Jene geheimnisvolle lebendige Kraft, mit der Pflüger das Eiweiss begabte, wird diesem genommen und dem Lecithin zugesprochen, das mit anderen Lipoiden, als feinste Membran die Zellen umschliessend, Leben und Entwicklung trägt und vermittelt. So kann man sich denken, welche Folgen es haben muss, wenn in Blut und Lymphe ein Stoff kreist, dessen Tätigkeit gegen die Substanz gerichtet ist, an die sich die Existenz der Zellen knüpft. Die Zellen verlieren ihren Lebensträger, sie verhungern, verlieren ihre Funktionsfähigkeit, degenerieren und sterben. Die Folgen einer vorübergehenden Bindung und Ablenkung der lipoiden Stoffe sehen wir ja am besten an der Äther- und Chloroformnarkose. Die Konsequenzen einer solchen Lecithinverarmung durch das Luestoxin werden sich naturgemäss dort zeigen, wo es am nötigsten gebraucht wird, im Zentralnervensystem, daher Tabes und Paralyse. Im gleichen Sinne einer Lecithinverarmung lässt sich auch die von Landsteiner und Donath beobachtete häufige Coincidenz von Paralyse und paroxysmaler Hämoglobinurie verwerten.

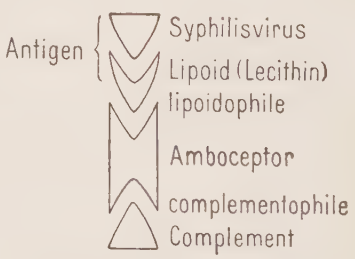
Nachdem alles dieses für die Anschauungen von Peritz sprechen kann, möchte ich auch anführen, was sich gegen seine Auffassung über das Luestoxin sagen lässt und gegen die daraus gezogenen Schlüsse. Wir befinden uns ja hier noch auf dem schwankenden Boden der Hypothese, die theoretische Grundlage der Wassermannschen Reaktion ist noch durchaus nicht klar, und da ist es gerade jener als Luestoxin oder Antikörper angesprochene Körper, dessen Wesen noch ein grosses Rätsel ist. Aus Mangel eigenen

Urteils muss ich, wie vorher, die Vermutungen und Ideen anderer bringen. — Zunächst fehlt es nicht an Forschern, die in dem Lecithin eine jener Verbindungen, nicht aber die an erster Stelle in Betracht kommende sehen, die zum Luestoxin Verwandtschaft zeigen. Levaditi und Yamanouchi stellen die Wirksamkeit des glycocollsauren Natriums über diejenige des Lecithins. Fleischmann sagt: „Gerade aber einer Lecithinaffinität der Luetikerseren die Hauptbedeutung zuzuschreiben, dazu liegt für uns keine Veranlassung vor," und lehnt es daher ab, den weitgehenden Spekulationen Wassermanns zu folgen.

Eine sehr interessante Hypothese stammt von Citron, die ich hier wiedergebe, weil sich durch sie die von Peritz gefundene Lecithinverarmung im Knochenmark und Erhöhung im Serum erklären lässt, ohne dass wir gezwungen werden, die von Peritz daraus gezogenen therapeutischen Schlussfolgerungen für richtig halten zu müssen. (Dazu neigen wir nämlich um so weniger, als zahlreiche von Dr. v. Malaisé in der medizinischen Poliklinik zu München an einer grösseren Reihe von Kranken ausgeführte Lecithininjektionen ein absolut negatives therapeutisches Resultat gezeitigt haben. Weder der subjektive noch objektive Zustand der Tabiker wurde auch nur im geringsten beeinflusst.)

Die Hypothese Citrons ist nun die folgende:

Er nimmt an, das Luestoxin verbindet sich mit dem Lecithin. Diese Bindung wirkt im Körper als Antigen. Es bildet sich ein Antikörper, ein Amboceptor, dessen eine Seite, die toxophore, das Antigen, dessen andere, die komplementophile, das Komplement fixiert. Es ist also ein Antikörper mit einer lipoidophilen Gruppe. Die Vorstellung ist nun die, dass diese lipoidophile



Gruppe besetzt werden kann sowohl vom ursprünglichen Antigen als auch nur vom Lipoid allein, das in diesem Falle als Toxoid anzusehen wäre.

Es wäre damit die Möglichkeit für zwei Reaktionen gegeben, und es kann sein, dass wir bei der Wassermannschen Reaktion in ihren zwei Formen zwei verschiedene Reaktionen vor uns haben; bei Verwendung des Extrakts einer syphilitischen Leber wirkt das wirkliche Antigen komplementbindend, bei anderen nicht spezifischen Extrakten nur das Lipoid.

Wenn wir es als eine Eigentümlichkeit der Spirochäten ansehen, derartige Antikörper mit lipoidophiler Gruppe zu bilden, hätten wir zugleich eine Erklärung dafür, warum andere Spirillosen, wie z. B. die Trypanosomiasis, auch positive Wassermannsche Reaktion geben.

Schliesslich aber können wir diese Hypothese auch gegen die von Peritz ausgeführten Theorien verwenden und den Grund für die Nutzlosigkeit unserer Lecithininjektionen finden. Die Lecithinverarmung kann erfolgen, der Lecithinspiegel in den Seris sich erhöhen, die Komplementablenkung verschwinden infolge der Injektion und die Therapie trotzdem versagen. Denn wenn sich das durch Injektion zugeführte Lecithin nur mit dem Antikörper verbindet, so wird die Komplementfixation bei der Reaktion nicht mehr erfolgen, aber das Syphilisvirus ist nicht abgesättigt, sondern hat seine Virulenz behalten und ein therapeutischer Erfolg ist nicht erreicht. Möglich erscheint es, dass sich der Vorgang so abspielt. Ich übersehe dabei nicht, dass allerdings im allgemeinen die Regel gilt, die sich auch scheinbar bei der Wassermannschen Reaktion in vitro bestätigt, dass die Affinität am grössten ist zwischen dem ursprünglichen Antigen und dem Antikörper.

Peritz meint in Bezug auf die nicht mit Erfolg gekrönten therapeutischen Lecithininjektionen, die Finger bei Syphilitikern machte, dass ein negatives Resultat zu erwarten

gewesen wäre. Wenn wir nun mit Wassermann und Lesser die Tabes und Paralyse als quartäre Form der Syphilis ansehen, so dürfte man sich aus denselben Gründen auch hier, als einer ebenfalls reinen Syphilis gegenüberstehend, keine grösseren Erfolge von Lecithininjektionen versprechen. Nehmen wir aber selbst an, wir erreichten durch die Injektionen Absättigung, so verstopfen wir damit doch nicht die Quelle, aus der diese Toxine jahrzehntelang immer erneut in die Säfte des Körpers fliessen.

Ich komme nun zu eigenen Untersuchungen, die sich mit der Nachprüfung der von Peritz gemachten Angaben über die Lecithinausscheidung im Kot von Tabikern beschäftigen. Dieselben sind zum Teil an jenen Kranken vorgenommen, die später von Dr. v. Malaisé erfolglos mit Lecithin behandelt wurden.

In der Literatur fand ich ausser den schon angeführten Zahlen nichts über Fäcesuntersuchungen auf Lecithin, wenigstens keine mit positiven Befunden. Bockay und auch Bunge in der neuen Auflage seiner Physiologie haben gesucht, aber nichts gefunden. Zahlreicher sind die Untersuchungen von Organen auf ihren Lecithingehalt, und die dabei geübten Methoden wurden auch bei den Fäces angewandt. Massgebend für die Beurteilung war bei den Erschliessungsmethoden das Maximum der Ausbeute. In welchem Umfange bei den immerhin ziemlich mannigfachen Manipulationen mit dem Material Fehlerquellen unterlaufen, steht dahin.

Die Erschliessungsmethode des Lecithins ist durch seine chemische Natur gegeben. Es gehört zu den Lipoidstoffen, d. h. Zellbestandteilen, die durch Alkohol, Äther und Chloroform extrahierbar sind. Gleichzeitig mit dem Lecithin erhält man bei der Extraktion mit den genannten Medien Neutralfette, Fettsäuren, andere Lipoide, Cholesterin und

Lipochrome, von denen sich das Lecithin durch seinen Phosphorgehalt unterscheidet. Jedoch ist nicht alles Lecithin, was Phosphor enthält und sich im definitiven Ätherextrakt vorfindet. Das ist eine Tatsache, die erst in jüngerer Zeit festgestellt wurde. Man wurde darauf aufmerksam gemacht durch die differierenden Resultate bei verschiedenen Extraktionsmethoden. Die üblichen Methoden sind die reine Ätherextraktion nach Soxhlet, Voits Entwässerung mit Alkohol und Ätherextraktion, Rosenfelds Alkohol-Chloroform-Ätherbehandlung und Glikins Extraktion mit Petroleumäther.

Glikin unternahm eine vergleichende Prüfung der Methoden auf ihre Brauchbarkeit und fand:

	Fettmenge	Lecithin
bei Soxhlet	13,0	0,82
„ Voit	12,1	1,1
„ Rosenfeld	17,9	1,83
„ Glikin	19,3	1,48

Unabhängig davon fand Rubow:

Hundeherz	Ätherextrakt	6,92%	3,37% Fett	
			3,55% Lecithin	
	Alkohol-Ätherextr.	10,85%	3,31% Fett	
			7,54% Lecithin	
Schafherz	Alkoholextrakt	11,09%	7,55% Fett	
			4,54% Lecithin	
	Alkohol-Ätherextr.	17,62%	9,60% Fett	
			8,02% Lecithin	

Es war auffallend, dass der Äther, der ein so gutes Lösungsmittel für Lecithin ist, dieses so schlecht extrahiert. Obige Zahlen zeigen, dass die reine Ätherextraktion die kleinsten Lecithinwerte ergibt.

Nachdem schon Thudichum festgestellt hatte, dass es neben dem Lecithin, einem Monamidomonophosphatid, noch

Diamidomonophosphatide gibt, die sich durch Alkohol-Ätherextraktion gewinnen lassen, konnte dies später durch Hammarsten und Erlandsen bestätigt werden. Diese Entdeckung führte dann Erlandsen zur richtigen Erklärung der Verschiedenwertigkeit der Lecithinextraktionsmethoden. Er untersuchte getrennt das primäre Ätherextrakt und das nachfolgende Alkoholextrakt. Ersteres enthielt sämtliches Lecithin. Im Alkoholextrakt aber, das bei allen früheren Untersuchungen nur mit dem Ätherextrakt vereint analysiert wurde, fand sich überhaupt kein Lecithin mehr. Es enthielt aber alkohol- und ätherlösliche Diamidomonophosphatide, welche bei reiner Ätherextraktion ungelöst bleiben und erst durch vorangehende Alkoholbehandlung für den Äther zugänglich gemacht werden müssen. Erlandsen nimmt daher an, dass das Lecithin in der Zelle in freiem oder leicht abspaltbarem Zustand vorkommt, während die Diamidophosphatide kompliziertere Verbindungen mit Eiweisskörpern darstellen.

Also war das Lecithin im bisherigen Sinne ein Sammelname für mehrere Phosphatide. Reines Lecithin liefert nur das primäre Ätherextrakt. In unserem Fall ist das nicht von prinzipieller Bedeutung, da es sich um die lipoiden phosphorhaltigen Substanzen in ihrer Gesamtheit handelt. Auch das injizierte „Agfa"- und Mercksche Lecithin ist nicht „rein" im chemischen Sinne.

Ich wandte nun bei meinen ersten Analysen die reine Ätherextraktion an, nachdem allerdings beim Trocknen des Kotes einige Male eine geringe Menge Alkohol zugesetzt wurde. Die erhaltenen „Lecithinwerte" sind dadurch zu klein geraten. Doch trifft dieses „zu wenig" die Zahlenergebnisse aller so untersuchten Kote, so dass sie untereinander verglichen werden können, denn auf die Differenz zwischen normal und „tabisch" kommt es ja dabei an. Später ging ich zur Rosenfeldschen Methode über, auf die ich in

liebenswürdiger Weise von Herrn Peritz aufmerksam gemacht wurde.

Der Untersuchungsgang des Rosenfeldschen Verfahrens, auf die Fäces angewandt, gestaltet sich nun folgendermassen: Der abwechselnd mit Karmin und Kohle abgegrenzte Stuhl wird auf mässig erhitztem Wasserbade vorsichtig getrocknet, pulverisiert und bis zur Lufttrockenheit in den Trockenschrank gestellt. 20 g dieses Pulvers werden in eine Patrone gefüllt und mit Watte verschlossen in kochendem absoluten Alkohol eine Stunde lang extrahiert. Die Patrone kommt sodann in den Soxhletapparat, in dem die Extraktion mit Chloroform 10—15 Stunden fortgesetzt wird, Alkohol- und Chloroformextrakt werden darauf eingedampft, das Zurückbleibende gründlich mit Äther aufgenommen und durch eine Patrone filtriert. Die Patrone wird im Soxhletapparat mit Äther bis zur Erschöpfung ausgezogen. Nachdem der Äther verjagt ist, stellt das fertige Extrakt eine braune Masse dar, die ausser den Phosphatiden Fette, Cholesterin und Lipochrome enthält. Das Extrakt wird gewogen: Ein bestimmter Bruchteil davon dient zur Untersuchung auf Lecithin.

Die nächste Aufgabe besteht in der Veraschung, durch die alle organische Substanz vernichtet und der Phosphor des Lecithins zu Phosphorsäure oxydiert wird. Man benützt dazu ein Säuregemisch aus gleichen Teilen konzentrierter Schwefelsäure und Salpetersäure (spez. Gew. 1,4). Die Veraschung erfolgt in einem Kolben unter dem Abzug, ihr Ende ist erreicht, wenn die Flüssigkeit nach Aufhören des Säurezuflusses und weiterem Erhitzen sich nicht mehr bräunt, sondern hellgelb und klar bleibt.

Die Untersuchung der so erhaltenen Flüssigkeit erfolgt nach der von Neumann angegebenen alkalimetrischen Methode, die einfacher als die gewichtsanalytische, dieser an Genauigkeit nicht nachstehen soll. Ihre Zuverlässigkeit konnte ich

erweisen in zwei Fällen, bei denen ich eine Acetonfällung des Ätherextraktes machte. In dem Gefällten fand sich im einen Fall sämtliche P_2O_5 wieder, im anderen ein ganz geringer Minusbetrag.

Zur Analyse verdünnt man den Kolbeninhalt mit einer dreimal so grossen Menge Wasser als Säure bei der Veraschung gebraucht wurde, verjagt durch Erhitzen die braunen Nitrosedämpfe, spült die Flüssigkeit in einen 1 l Kolben quantitativ über und füllt Wasser bis zur aufgeklebten Marke 150 zu. Nach Zusetzen einer 50% Ammoniumnitratlösung und Erhitzen auf 70—80° fügt man 40 ccm einer 10% Ammonmolybdatlösung zu, worauf ein hellgelber Niederschlag entsteht, den man nach längerem Schütteln absetzen lässt. Dieser Niederschlag muss solange ausgewaschen werden, bis das abfliessende Waschwasser blaues Lackmuspapier nicht mehr rötet.

Der Niederschlag hat die Zusammensetzung:

$$2(NH_4)_3PO_4 \cdot 24MoO_3 \cdot 4HNO_3.$$

Durch Zusatz von NaOH wird er zerlegt nach der Gleichung:

$$2(NH_4)_3PO_4 \cdot 24MoO_3 \cdot 4HNO_3 + 56NaOH = \underline{2Na_2HPO_4} + 24Na_2MoO + 4NaNO_3 + 32H_2O + 6NH_3.$$

Die Phosphorsäure wird nun bestimmt aus der Menge NaOH, die nötig war, um allen Phosphor des Niederschlages in Na_2HPO_4 überzuführen. Zu diesem Zweck fügt man NaOH bis zur Lösung des gelben Niederschlags und noch im Überschuss zu, und titriert nach Entfernung des Ammoniaks durch Kochen die überschüssig zugesetzte Lauge mit Schwefelsäure zurück. Als Indikator dient dabei Phenolphtaleïn, gegen welches das Dinatriumphosphat neutral reagiert.

Benützt man zur Titration $^n/_2$ Lösungen, so entspricht jedem Kubikzentimeter verbrauchter Natronlauge 1,268 mg P_2O_5, denn nach obiger Gleichung entsprechen 56 Moleküle

Natronlauge 1 Molekül P_2O_5, also 561 Normalnatronlauge 142 g P_2O_5 oder 1 ccm $^n/_2$ Natronlauge 1,268 mg P_2O_5.

Als Versuchspersonen wurden nur solche genommen, die eine regelmässige Verdauung hatten. Besondere Kost wurde absichtlich nicht gegeben; als Nahrung diente die gewöhnte Durchschnittskost.

Folgendes sind die Resultate der Untersuchungen: (Siehe Tabelle Seite 20.)

Diesen Zahlen brauche ich nicht mehr viel hinzuzufügen. Das Bemerkenswerte ist, dass sich überhaupt kein Unterschied in der Lecithinausscheidung zwischen Gesunden und Tabikern zeigt. Der von Peritz als obere Grenze des Normalen angenommene Wert mit 0,06 täglicher P_2O_5 Ausscheidung erscheint als bedeutend zu niedrig bemessen. Er erhielt diesen Wert aus wenigen Vergleichsziffern, von denen ich erwähnen möchte, dass die aus der Ikterusarbeit von Fr. Müller angeführten gar nicht als solche gelten können, weil es sich dabei um primäre Ätherextrakte handelt, die, wie wir sehen, eine bedeutend geringere Ausbeute ergeben als die Alkohol-Chloroform-Ätherextrakte. Eine gewisse Gesetzmässigkeit in der Lecithinausscheidung oder eine physiologische Breite derselben aus dem vorhandenen Zahlenmaterial zu folgern, halte ich für nicht angängig. Um bei den Resultaten von Peritz zu bleiben, so bemerken wir dort beim Tabo-Paralytiker I und Dr. Loewy so grosse Schwankungen auch ohne Lecithinbehandlung, dass es uns doch sehr gewagt erscheint, das Sinken der Werte bei den beiden anderen Fällen nun gerade auf die Lecithininjektionen zurückführen zu sollen. Zumal bei der Tabischen III, die beim Beginn der Untersuchung schon normale Lecithinausscheidung aufwies, können wir das „erhebliche“ Sinken — es sinkt von 0,04 auf 0,01, bei Prof. Loewy von 0,052 auf 0,016 — nicht als vom Lecithin herrührend betrachten. Es bliebe ja auch ganz

1. Bei einfacher Ätherextraktion.

	Fäces feucht	Fäces trocken	Ätherlösliche P_2O_5 in 10 g Trockenkot	P_2O_5 pro die	Mittel
	Menge in g		g	g	
Gesunder B.	510 (von 2 Tagen)	100 (2 Tage)	0,0148	0,07400	
„ B.	210 (1 Tag)	56	0,0081	0,04536	0,06029 g
„ B.	181 (1 Tag)	49,5	0,01243	0,06152	
Tabiker M.*)	70 (1 Tag)	18,5	0,01737	0,0321	1 Tag nach Lecithininjektion v. 2 g
„ G.	250 (1 Tag)	52,5	0,01395	0,0732	
„ Gr.	130 (1 Tag)	38,9	0,006847	0,0263	0,0658 g
„ Sch.	130 (1 Tag)	46,8	0,01724	0,0807	0,066 g
„ S.	485 (6 Tage)	114,5	0,02663	0,0508	

2. Bei Alkohol-Chloroform-Ätherbehandlung.

					Ätherextrakt aus 20 g	P_2O_5 aus Acetonfüllung
					g	g
Tabiker S.	485 (6 Tage)	114,5	0,0401	0,0765	5,3355	0,0401
„ L.	464 (6 Tage)	132	0,06239	0,1373	5,7266	0,06083
Gesunder J.	747 (4 Tage)	166,5	0,0268816	0,12179	5,2964	
Leukämischer H.**) . .		129,8 (5 Tage)	0,070928	0,1841	5,928	

*) Zur Krankengeschichte dieser Tabiker sei bemerkt, dass alle eine luetische Infektion durchgemacht hatten. Bei allen waren die Patellarsehnenreflexe und Pupillenreaktion aufgehoben. In verschiedenem Umfange zeigten sie Sensibilitätsstörungen, Ataxie, Romberg, gestörte Funktionsfähigkeit von Blase und Mastdarm.

**) Dieser Kot wurde mir freundlicherweise von Herrn Dr. Stephan überlassen.

unmotiviert, warum eine an sich normale Lecithinausscheidung durch Lecithinzufuhr noch sinken sollte.

Mir scheint daher, dass man ein solches Fallen und Steigen der Lecithinausscheidung in den Fäces als physiologische Schwankungen deuten muss. Inwieweit diese von verschieden gründlicher Ausnützung der Nahrung im Darm, von Veränderungen der Gallensekretion und anderen Momenten abhängen, erlaube ich mir nicht zu entscheiden. Ich glaube aber meiner aus dem Vorangehenden gebildeten Meinung zusammenfassend dahin Ausdruck geben zu dürfen, dass

1. zwischen Tabikern und Gesunden bei den von mir untersuchten Fällen eine Differenz in der Lecithinausscheidung durch den Kot nicht bestanden hat;
2. eine Beeinflussung der Lecithinausscheidung bei Tabikern im Sinne der Verminderung durch Lecithininjektionen mir nicht erwiesen erscheint;
3. somit die Lecithinausscheidung durch den Kot nichts Charakteristisches für die Tabes bietet, aus dem Rückschlüsse von besonderer Tragweite gezogen werden können.

Am Schlusse meiner Arbeit angelangt, erlaube ich mir Herrn Geheimrat Professor Dr. v. Bauer für die Übernahme des Referates, Herrn Professor Dr. May für die Überlassung des Themas und seine gütige Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

J. Bang: Biochemie der Zellipoide. Asher u. Spiro, Ergebnisse, VI. Jahrgang.

Bunge: Lehrbuch der Physiologie. 1905.

Bockay: Zeitschrift für physiologische Chemie. Band I.

Citron: Berliner klinische Wochenschrift. 1908. Nr. 10.

Erlandsen: Zeitschrift für physiologische Chemie. Band 51.

— cit. bei Bang.

Fleischmann: Berliner klinische Wochenschrift. 1908. Nr. 10.

Glikin: Archiv für gesamte Physiologie.

Hoppe-Seyler-Thierfelder.

Jakobi: Immunität und Disposition.

Fr. Müller: Zeitschrift für klinische Medizin. Band XII.

P. Th. Müller: Infektion und Immunität.

Neumann: Archiv für Anatomie und Physiologie. 1900.

Peritz; Berliner klinische Wochenschrift. 1908. Nr. 3

— Vortrag, gehalten auf dem II. Neurologenkongress in Heidelberg. 1908.

Porges und Meier: Berliner klinische Wochenschrift. 1908. Nr. 15.

Rubow: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.

Sachs und Altmann: Berliner klinische Wochenschrift. 1908. Nr. 10.

Thudichum: cit. bei Bang.

A. Wassermann: Berliner klinische Wochenschrift. 1907. Nr. 50, 51.

— Vortrag, gehalten auf dem II. Neurologenkongress in Heidelberg. 1908.

Weil und Braun: Berliner klinische Wochenschrift. 1907. Nr. 49.

Zülzer: Zeitschrift für physiologische Chemie. Nr. 27.

Lebenslauf.

Als Sohn des Landtagsabgeordneten Dr. Wilhelm Beumer und seiner Gemahlin Emma geb. Michaelsen, am 28. Mai 1884 zu Witten geboren, besuchte ich, Hans R. W. Beumer, $9^1/_2$ Jahre das Realgymnasium zu Düsseldorf, $2^1/_2$ Jahre das Realgymnasium zu Duisburg, das ich mit dem Reifezeugnis verliess. Ostern 1903 bezog ich die Universität Bonn, auf der ich nach einem juristischen Semester das Studium der Medizin im Wintersemester 1903/04 begann. Dort bestand ich auch die ärztliche Vorprüfung nach fünf medizinischen Semestern, von denen ich eins im Sommer 1904 in München zubrachte. Die weiteren fünf klinischen Semester verlebte ich an der Universität München und bestand daselbst am 9. Dezember 1908 das Staatsexamen.

Hans Beumer.